

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель генерального директора по науке  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр радиологии» Министерства здравоохранения России,  
кандидат медицинских наук  
Петр Викторович Шегай

1 февраля 2022 года

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы  
**Трещалина Михаила Ивановича** на тему «Фармакологические  
свойства нового противоопухолевого мультитаргетного препарата  
антрафуран», представленной к защите в диссертационный совет  
Д 001.005.01 при Федеральном Государственном бюджетном научном  
учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых  
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и  
антибиотики

#### **Актуальность темы исследования**

Лечение больных злокачественными новообразованиями остается актуальнейшей проблемой современной медицины. Несмотря на все достижения различных методов консервативной терапии, включающих классическую химиотерапию, таргетные препараты, генную терапию, необходимость совершенствования способов лечения больных с распространенными процессами стоит очень остро.

Выявление молекулярных, то есть высоко специфичных мишеней, воздействие на которые позволяет ингибировать опухолевый рост, привело к значительным успехам в борьбе со многими злокачественными

## «УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по науке  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр радиологии» Министерства здравоохранения России,  
кандидат медицинских наук  
\_\_\_\_\_ Петр Викторович Шегай

1 февраля 2022 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы  
**Трещалина Михаила Ивановича** на тему «Фармакологические  
свойства нового противоопухолевого мультитаргетного препарата  
антрафуран», представленной к защите в диссертационный совет  
Д 001.005.01 при Федеральном Государственном бюджетном научном  
учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых  
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и  
антибиотики

#### Актуальность темы исследования

Лечение больных злокачественными новообразованиями остается актуальнейшей проблемой современной медицины. Несмотря на все достижения различных методов консервативной терапии, включающих классическую химиотерапию, таргетные препараты, генную терапию, необходимость совершенствования способов лечения больных с распространенными процессами стоит очень остро.

Выявление молекулярных, то есть высоко специфичных мишеней, воздействие на которые позволяет ингибировать опухолевый рост, привело к значительным успехам в борьбе со многими злокачественными

заболеваниями, однако развитие побочных нежелательных реакций нередко препятствует проведению терапии в необходимом объеме, что снижает ее терапевтическую эффективность.

Развитие выраженных токсических реакций на введение классических химиотерапевтических препаратов – давно установленный факт, который вынуждает искать пути модификации стандартных цитостатиков для улучшения соотношения польза/риск, то есть добиваться повышения терапевтического действия на фоне снижения токсичности лечения.

Одним из эффективных путей совершенствования химиотерапевтического воздействия является разработка новых препаратов на основе направленного поиска противоопухолевых веществ. Именно этому вопросу посвящена диссертационная работа Михаила Ивановича Трещалина «Фармакологические свойства нового противоопухолевого мультитаргетного препарата антрафуран», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна исследования обусловлена объектом исследования – оригинальным производным антра[2,3-b]фуран-3-карбоксамидом метансульфонатом(S)-3-[(3-амино-1-пирролидинил)карбонил]-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-b]фуран-5,10-диона (антрафуран, ЛХТА-2034), синтезированным в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», и впервые подробно изученным в рамках диссертационного исследования М.И. Трещалина.

В предварительных исследованиях с участием соискателя было показано, что антрафуран способен к ингибированию топоизомераз I и II и сериновых протеиназ, в частности, Aur B, Aur C, Pim1, Pim3, то есть проявляет мультитаргетное действие в отношении мишеней, важных для роста опухолей, оказывая, тем самым, противоопухолевый эффект.

В результате решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, было изучено фармакологическое и токсикологическое действие антрафурана и показано, что пероральный путь введения этого оригинального препарата – аналога классических антрациклиновых антибиотиков пригоден для применения его в качестве противоопухолевого средства. Установлен диапазон терапевтических доз и разработан режим введения лекарственной формы антрафурана для перорального применения, определены токсикологические характеристики, их зависимость от дозы, обратимость токсических реакций и способность препарата преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, результаты диссертационного исследования впервые показывают противоопухолевую эффективность оригинального производного антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды на фоне сниженного токсического воздействия по сравнению с антрациклиновыми антибиотиками.

### **Значимость результатов работы для науки и практики**

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности создания синтетических аналогов антрациклиновых антибиотиков. Показано, что разработанная субстанция может составить основу лекарственной формы антрафурана для перорального применения. Введение препарата перорально предпочтительнее по сравнению с парентеральным применением, поскольку создает возможность использовать его в отсутствии медицинского персонала, то есть без госпитализации.

Дальнейшие клинические испытания невозможны без результатов доклинических исследований. Поэтому полученные фармакологические и токсикологические характеристики антрафурана составят основу программы клинических испытаний этого оригинального препарата.

Тот факт, что исследования специфической противоопухолевой активности антрафурана проведены с использованием актуальных и разнообразных опухолевых моделей – как перевиваемых опухолей мышей,

так и ксенографтов опухолей человека, повышает ценность полученных результатов и обеспечивает их надежность и достоверность.

### **Личный вклад автора**

На основании глубокого анализа современной научной литературы, проведенного соискателем, им были сформулированы цель и задачи диссертационного исследования и составлен его план.

Поскольку соискатель владеет методами экспериментальной онкологии и токсикологии, методами гематологических и биохимических анализов у животных, он самостоятельно выполнил большинство экспериментальных исследований, оценил полученные данные, провел их адекватную статистическую обработку современными методами, грамотно сформировал иллюстративный материал. Соискатель лично подготовил тексты статей для публикации и доложил результаты на научных форумах различного уровня.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

На основании полученных результатов работы можно рекомендовать использовать примененный алгоритм исследований при разработке и изучении аналогичных синтетических противоопухолевых препаратов. Отмеченное снижение интенсивности токсических реакций при пероральном применении на фоне высокой терапевтической эффективности на экспериментальных моделях позволяет надеяться, что и в клинической практике соотношение польза/риск будет высоким, что позволит успешно провести клинические испытания и в дальнейшем включить разработанное лекарственное средство в схемы химиотерапии больных злокачественными новообразованиями.

Принципиальным является вывод о выраженной зависимости токсических реакций на антрафуран, а также широты терапевтического диапазона от пути его введения: наилучшими характеристиками обладает пероральный путь введения, наихудшими – внутривенный, а внутрибрюшинный занимает промежуточное положение.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о возможности использовать именно лекарственную форму для перорального применения для дальнейшей разработки эффективных режимов в ходе клинических испытаний и продвижения препарата в клиническую практику.

### **Полнота изложения результатов диссертации**

Целью рецензируемой диссертационной работы М.И. Трещалина явилось фармакологическое изучение субстанции и лекарственной формы антрафурана. В соответствии с целью были поставлены 4 задачи, касающиеся сравнительной характеристики терапевтической эффективности и токсикологических особенностей различных путей введения антрафурана и прицельного изучения лекарственной формы для перорального применения.

Результаты диссертационного исследования, полученные в ходе реализации поставленных задач, изложены логично, подробно и полно, отражают исследования, проведенные как с субстанцией при различных путях введения, так и с лекарственной формой для перорального применения.

Изложение материала и полученных результатов позволяет легко проследить ход исследований и обоснованно прийти к выводам.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа М.И. Трещалина построена по классическому типу, изложена на 141 странице текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 20 рисунками и 34 микрофотографиями. Список использованной литературы включает 165 источников, из которых 36 статей российских авторов и 129 - зарубежных.

**Введение** содержит обоснование темы диссертации на основании сведений об актуальности рассматриваемых вопросов, их новизне, научной и практической значимости. Приведены положения, выносимые на защиту,

которые подготавливают читателя к восприятию изложенного далее материала. Во Введении содержатся также формальные данные о структуре диссертации, ее соответствии паспорту заявленной специальности, сведения о публикациях соискателя по теме диссертации, апробации работы на научных форумах различного уровня.

**Глава 1. Обзор литературы** посвящен современному состоянию противоопухолевой терапии и затрагивает нерешенные проблемы, тем самым обоснованно подводя к оценке правомерности сформулированных цели и задач диссертационного исследования и доказывая ее актуальность и новизну.

Обзор литературы основан на достаточном по объему материале современной научной литературы, написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается.

**Глава 2. Материалы и методы исследования** подробно и грамотно описывает экспериментальные модели, использованные в работе, дизайн и методы исследования.

Описание собственных результатов исследования состоит из 3-х глав: **Глава 3.** Изучение эффективности и безопасности антрафурана при парентеральном введении; **Глава 4.** Изучение эффективности и безопасности антрафурана при пероральном введении, **Глава 5.** Изучение особенностей повреждающего действия антрафурана при длительном применении и **Обсуждение результатов исследования.**

Подробное и ясное изложение результатов исследования и их обсуждение, подкрепленное адекватным иллюстративным материалом – 22 таблицами, 20 рисунками и 34 микрофотографиями, дает полное представление о выполненных экспериментальных исследованиях и подтверждает достоверность сделанных выводов и закономерность положений, выдвинутых на защиту.

**Заключение и Выводы** подводят итог проделанной работе и обобщают результаты.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация М.И. Трещалина написана хорошим литературным языком, соответствующим правилам изложения научного материала. Иллюстративный материал – таблицы и рисунки - удачно дополняет текст и способствует более легкому и полному его восприятию, подчеркивая достоверность изложенных результатов. Цитирование научной литературы адекватное, соответствует тексту.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В качестве замечания редакторского характера можно отметить несоответствие количества сделанных выводов (6 выводов) и поставленных задач (4 задачи). Более традиционной является полная корреляция выводов и задач. Однако в данной работе подобное решение автора оправдано, поскольку позволяет полноценно отразить многообразные результаты в выводах, не перегружая каждый из них материалом.

### **Заключение**

Диссертация Трещалина Михаила Ивановича на тему «Фармакологические свойства нового противоопухолевого мультитаргетного препарата антрафуран» является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи современной химиотерапии злокачественных опухолей – разработки оригинального мультитаргетного антрациклинового антибиотика с улучшенными терапевтическими свойствами.

По объему проведенных экспериментальных исследований, новизне, научно-практической значимости работа Трещалина М.И. полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года



№335; от 02 августа 2016 года № 748; от 29 мая 2017 года № 650; от 28 августа 2017 года № 1024; от 01 октября 2018 года №1168; 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Трещалин Михаил Иванович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики.

Отзыв на диссертацию Трещалина М.И. обсужден и утвержден на совместном заседании отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии и отделения прогноза эффективности консервативных методов лечения. Присутствовало на заседании 17 чел. Результаты голосования: «за» - 17 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел. Протокол № 1 от 10 января 2022 г.

**Председатель заседания:**

Ведущий научный сотрудник отделения

экспериментальной фармакологии и токсикологии,

доктор биологических наук, специальность – 3.1.6. Онкология, лучевая

терапия  **Немцова Елена Романовна**

Подпись доктора биологических наук Е.Р. Немцовой удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»

«10» января 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России.

249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. Тел.: +7(495)945-80-20, e-mail: mail@nmicr.ru